

การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในประเทศไทย

ระพีพรรณ ฉลองสุข¹

บทคัดย่อ

ประเทศต่างๆ มีระบบควบคุมยาที่จำหน่ายในประเทศ อาศัยหลักการประเมินผลได้-ความเสี่ยงจากการใช้ยา เพื่อป้องกันอันตรายที่จะเกิดจากการใช้ยาของผู้บริโภค เช่น การขึ้นทะเบียนยาก่อนอนุญาตให้จำหน่าย การเฝ้าระวังปัญหาจากการใช้ยาภายหลังจากที่ยาออกสู่ท้องตลาด การใช้ยาตามข้อบ่งใช้ที่ผ่านการพิจารณาของหน่วยงานรัฐจึงมีความเสี่ยงต่ำที่จะเกิดอันตราย แต่การสั่งใช้ยาเป็นดุลพินิจของผู้ประกอบวิชาชีพไม่ได้มีกฎหมายควบคุม ดังนั้น ในทางปฏิบัติจึงพบว่าบางครั้งมีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ด้วยเหตุผลหลายประการ อาทิเช่น การขยายการใช้ยาไปใช้รักษาในอาการซึ่งใกล้เคียงกับอาการที่ผ่านการรับรอง หรือกลุ่มผู้ป่วยซึ่งไม่มีรายงานการทดสอบยา เพราะหลักจรรยาบรรณของงานวิจัยไม่สามารถทำการทดสอบยาในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ก่อนขึ้นทะเบียนได้ ประเทศไทยก็พบการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เช่น ยาที่ผลิตโดยโรงพยาบาลของรัฐซึ่งได้รับการยกเว้นไม่ต้องขึ้นทะเบียน หรือการพิจารณายาเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อจัดทำบัญชีของยาที่ต้องใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาด้านสุขภาพของประชาชนชาวไทยโดยครอบคลุมโรค สาเหตุของโรค และการรักษาสุขภาพของคนไทยในระดับจำเป็นขาดไม่ได้ แต่ประหยัดและคุ้มค่า จึงทำให้มีบางรายการที่เป็นยานอกข้อบ่งใช้ เช่น ยา Bevacizumab ใช้สำหรับโรคจอประสาทตาเสื่อมเนื่องจากอายุ (age-related macular degeneration) และใช้สำหรับการบวมบริเวณจุดภาพชัดที่เนื่องจากโรคเบาหวาน (diabetic macular edema) และยา Nortriptyline hydrochloride ใช้ในการเลิกบุหรี่ ดังนั้น ประเด็นการสั่งใช้ยานอกข้อบ่งใช้จึงต้องพัฒนาระบบที่เกี่ยวข้องทั้งหมดต่อไป เพื่อให้การใช้ยาของผู้บริโภคมีความปลอดภัยและมีความคุ้มค่ามากขึ้น

คำสำคัญ : 1. ยานอกข้อบ่งใช้ 2. การควบคุมยา 3. การใช้ยา

¹ รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
อีเมล : Chalongsuk_r@su.ac.th

Off-label drug use in Thailand

Rapeepun Chalongsu²

Abstract

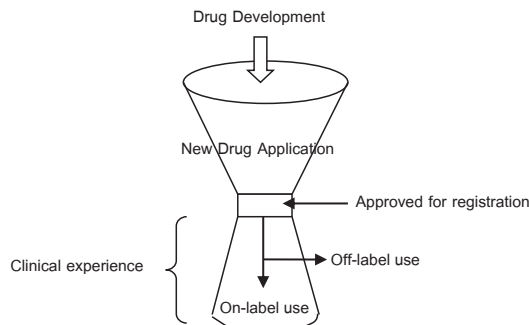
For safety drug use, Risk-benefit analysis was used to regulate for drug system in many countries such as Pre-marketing Control and Surveillance Program for Consumers' Safety. Thus on-label drug use has low risk. Drug dispensing was not regulated it was depended on professional practice. In practice, there was off label drug use for any reasons: extension to milder forms of an approved indication, extension to related conditions, unapproved subpopulations. In Thailand, off label drug use was found in form of drug formulary which produced in all the government hospital and some items in National List of Essential Medications (regulatory of cost-effectiveness of consuming drugs). The example items of off label drug use were Bevacizumab indication for age-related macular degeneration or diabetic macular edema and Nortriptyline hydrochloride for using in smoking cessation. The system of rational off label drug use should be developed for consumer's safety and cost effectiveness.

Keywords: 1. Off-label drug 2. Drug regulation 3. Drug use

² Associate Professor at Department of Community Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakorn Pathom, Thailand. Email address: Chalongsuk_r@su.ac.th

บทนำ

เนื่องจากยาเป็นสินค้าที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ยาได้หากมีการใช้ที่ไม่ถูกต้อง ดังนั้น เพื่อป้องกันอันตรายจากการใช้ยาจึงต้องกำหนดให้ผู้ผลิตยาดำเนินการที่ต้งการจำหน่ายในท้องตลาดมาให้หน่วยงานรัฐพิจารณารับรองด้วยการขึ้นทะเบียนยา โดยหน่วยงานรัฐจะพิจารณารับรองข้อบ่งชี้ที่ผู้ผลิตร้องขอและมีผลการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลเท่านั้น นั่นหมายความว่าข้อบ่งชี้อื่นแม้จะปลอดภัยและมีประสิทธิผลก็ไม่พิจารณาถ้าผู้ผลิตไม่ได้ร้องขอรับรอง ด้วยเหตุนี้แม้ว่ายาที่ถูกวิจัยและพัฒนาจะมีจำนวนมาก แต่มีบางส่วนเท่านั้นที่ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายได้ (ภาพที่ 1) หน่วยงานรัฐพิจารณารับรองการขึ้นทะเบียนยาอาศัยหลักการประเมินผลได้-ความเสี่ยงจากการใช้ยา (risk-benefit analysis) โดยการทบทวนรายงานต่างๆ ที่เกี่ยวกับยา ซึ่งส่วนใหญ่เป็นรายงานที่ผู้ผลิตนำเสนอ แต่หน่วยงานรัฐไม่ได้ทดสอบซ้ำเกี่ยวกับข้อบ่งชี้ ขนาดที่ใช้ และวิธีการใช้ ภายหลังที่ทะเบียนยาได้รับอนุญาตให้ผลิต นำเข้าเพื่อจำหน่ายในท้องตลาด รัฐยังมีระบบการเฝ้าระวังอันตรายจากการใช้ยาภายหลังที่ออกสู่ท้องตลาด โดยสหรัฐอเมริกาและบางประเทศในยุโรปได้กำหนดให้บริษัทยาต้องทำแผนประเมินผลได้-ความเสี่ยง (benefit-risk profile) ของยาใหม่ๆ ที่ออกสู่ท้องตลาดด้วย เนื่องจากหลายประเทศต้องการให้ยาใหม่ออกสู่ท้องตลาดอย่างรวดเร็วเพื่อตอบสนองความต้องการใช้ยาใหม่ๆ ของโรคใหม่ๆ (Breckenridge, Mello, & Psaty, 2012)



ภาพที่ 1 แสดงปริมาณ การพัฒนาและการใช้ยา (Klein & Tabarrok, 2004)

การรับรองข้อบ่งชี้ของยาในแต่ละประเทศเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน การที่ประเทศใดประเทศหนึ่งให้การรับรองการใช้ยาใดแล้วไม่เป็นเหตุให้ประเทศอื่นต้องให้การรับรองด้วย เช่น ญี่ปุ่น (Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan) ยาที่ผ่านการรับรองในประเทศอื่นแล้วไม่จำเป็นต้องได้รับการรับรองในญี่ปุ่น เนื่องจากญี่ปุ่นต้องใช้ข้อมูลการศึกษาการใช้ยาในญี่ปุ่นเพื่อดูประสิทธิผล และความปลอดภัยสำหรับประชาชนของตนด้วย (Shimazawa & Ikeda, 2012)

อย่างไรก็ดี รัฐควบคุมการผลิต การนำเข้า และการขาย แต่ไม่ได้ควบคุมวิธีการสั่งจ่ายของผู้ประกอบวิชาชีพ ทำให้เกิดโอกาสที่ผู้สั่งจ่ายจะสั่งจ่ายยานั้นโดยไม่เป็นไปตามข้อบ่งชี้ที่หน่วยงานรัฐให้การรับรอง เรียกการจ่ายแบบนี้ว่าการจ่ายนอกข้อบ่งชี้ (off-label use) (Kesselheim, 2011; Gota & Divatia, 2015; Healy & Braithwaite, 2006) ซึ่งพบได้ในหลายๆ ประเทศ

นิยาม

การจ่ายนอกข้อบ่งชี้ (off-label drug use) หมายถึง การที่จ่ายไม่ตรงกับที่หน่วยงานของรัฐให้การรับรอง ซึ่งการรับรองยานั้นประกอบด้วยการรับรองสรรพคุณ ขนาดวิธีใช้ และกลุ่มผู้ใช้ โดยคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ใช้ยา

ประเภทของการจ่ายนอกข้อบ่งชี้ แบ่งออกเป็น

1. การจ่ายที่ยังไม่ผ่านการขึ้นทะเบียน (รับรอง) จากหน่วยงานรัฐ (use of drugs for unapproved; unlicensed drug) เช่น การจ่าย quetiapine (Seroquel) ในการรักษาอาการซึมเศร้า (depression) แต่ยานี้ได้รับการรับรองเป็นยารักษาโรคจิต (antipsychotic agent) (Stafford, 2008)
2. การจ่ายในกลุ่มผู้ใช้ยาที่ยังไม่ได้รับรองให้จ่าย (unapproved subpopulations) เช่น การนำ paroxetine (Paxil) ที่ขึ้นทะเบียนสำหรับผู้ใหญ่มาใช้ในผู้ป่วยเด็ก (Stafford, 2008)
3. การขยายการจ่ายไปใช้รักษาในอาการซึ่งใกล้เคียงกับอาการที่ผ่านการรับรอง เช่น การใช้ montelukast (Singulair) ซึ่งเป็นยารักษาอาการหอบหืด ไปใช้กับอาการอุดตันของลมปอด หรือการใช้ยารักษาอาการที่มีพยาธิสภาพเกี่ยวโยงกัน เช่น การจ่ายรักษาเบาหวาน metformin ไปรักษาภาวะถุงรังไข่หลายใบ (polycystic ovarian syndrome) หรือการใช้ยารักษาอาการที่คาบเกี่ยวกับอาการที่ได้รับการรับรอง (Stafford, 2008)
4. การจ่ายตามคำแนะนำของแนวทางปฏิบัติ (guideline-recommended practice) เช่น การใช้ aspirin ในผู้ป่วยเบาหวานเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease), แนวทางสุดท้ายในการรักษา (last-resort therapy) โรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (autoimmune diseases) ด้วย tacrolimus (Prograf) ร่วมกับ การปลูกถ่ายอวัยวะ (transplantation), การใช้ gabapentin (Neurontin) เป็นอันดับแรกในการรักษาอาการปวดปลายประสาทของผู้ป่วยเบาหวาน (painful diabetic neuropathy) (Stafford, 2008)
5. การใช้ในข้อบ่งชี้ (indications) ที่แตกต่างจากการรับรองของหน่วยงานซึ่งทำหน้าที่กำกับดูแล เช่น การใช้ nadolol (beta-blocker medicine ใช้รักษาความดันโลหิตสูง) เพื่อป้องกันไมเกรน (migraines)

6. การใช้ในขนาด (doses) ที่แตกต่างจากการรับรองของหน่วยงานซึ่งทำหน้าที่กำกับดูแล

7. การใช้ด้วยวิธีการให้ยา (routes of administration) ที่แตกต่างจากการรับรองของหน่วยงานซึ่งทำหน้าที่กำกับดูแล

กลุ่มยาที่มีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้มาก ได้แก่

1. ยาที่ใช้กับผู้ป่วยเด็ก (Bajcetic et al., 2005; Pandolfini & Bonati, 2005; Jobanputra, Save, & Bavdekar, 2015; Pérez et al., 2014; Berdkan et al., 2016; García-López, Fuentes-Ríos, Manrique-Rodríguez, Fernández-Llamazares, 2016; Morales-Carpi, Estañ, Rubio, Lurbe, & Morales-Olivas, 2010; Riou et al., 2015; Kumar et al., 2008) โดยเฉพาะการใช้ยาในหออภิบาล (intensive care unit) (Blanco-Reina et al., 2016) ทั้งนี้ มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น (Lindell-Osuagwu et al., 2014) เช่น การศึกษาความถี่ของการสั่งจ่ายยานอกข้อบ่งใช้หรือยาที่ยังไม่ผ่านการรับรองสำหรับเด็กในหน่วยบริการปฐมภูมิ 2 แห่งของประเทศบราซิล ปี 2555 พบว่ามีการสั่งจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ร้อยละ 31.7 ซึ่งมากกว่าการศึกษาของกลุ่มยุโรป โดยเฉพาะกลุ่มยาแก้แพ้ และยาแก้หอบ ลักษณะของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ที่พบคือ ขนาด กลุ่มอายุที่ใช้ยา และความถี่ในการใช้ยาที่ไม่ตรงกับที่ผ่านการรับรอง ไม่พบการใช้ยาที่ไม่ผ่านการรับรอง พบการใช้ยาในปริมาณมากเกินขนาดของการรักษา เนื่องจากยาที่ขึ้นทะเบียนเพื่อใช้ในเด็กโดยเฉพาะเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี ไม่มีทำให้มีการใช้ยาที่ไม่ผ่านการรับรองในเด็ก (Gonçalves & Heineck, 2016)

2. ยากลุ่มรักษาอาการทางจิต (antipsychotic drugs) (Alexander, Gallagher, Mascola, Moloney, & Stafford, 2011)

3. ยารักษามะเร็ง (American Society of Clinical Oncology, 2006; Levêque, 2008; Na et al., 2014)

4. ยากลุ่มโรคหัวใจ cardiac medications (ไม่รวม antihyperlipidemic and antihypertensive agents) (Radley, Finkelstein, & Stafford, 2006)

5. กลุ่มยาด้านอาการชัก anticonvulsants โดยการศึกษาในปี 2544 พบการใช้ยา gabapentin นอกข้อบ่งใช้ ร้อยละ 83 (Radley et al., 2006)

6. กลุ่มยาระงับความรู้สึก (ยาสลบ, Anesthesia) (Patil, Shetty, Gajbhiye, & Salgaonkar, 2015)

สถานการณ์การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ของประเทศต่าง ๆ

ประเทศอังกฤษ ยาที่จะออกสู่ท้องตลาดถูกควบคุมโดยกฎหมาย Medicines Act 1968 และ EC Pharmaceutical Directive 89/341/EEC แต่แพทย์สามารถสั่งจ่าย

ยานอกข้อบ่งใช้ได้ การสั่งจ่ายยาสำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้หรือยาที่ยังไม่ผ่านการขึ้นทะเบียนเป็นที่ยอมรับได้หากมีความจำเป็นในกรณีที่ไม่มีทางเลือกอื่นสำหรับการรักษา (Evans & Rylance, 2000) และมีแนวทางการใช้ยาในเด็กที่คณะกรรมการของกุมารแพทย์จัดทำ (Hill, 2005) แต่การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในอินเดียเป็นเรื่องผิดกฎหมาย (Oberoi, 2015)

การโฆษณาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

แม้จะมีข้อโต้แย้งว่าการใช้ยานอกข้อบ่งใช้บางอย่างมีหลักฐานยืนยันเรื่องคุณภาพประสิทธิภาพ แต่ผู้ผลิตยาไม่ได้นำหลักฐานนั้นมาให้หน่วยงานรัฐพิจารณารับรองข้อบ่งใช้ หากรัฐปล่อยให้มีการโฆษณาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ได้ ก็จะเสมือนหนึ่งยานั้นได้รับอนุญาตให้ใช้ยาโดยไม่ผ่านการพิจารณาได้ ดังนั้น การโฆษณาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้จึงเป็นสิ่งต้องห้าม ในทางปฏิบัติพบว่า การส่งเสริมการขายเกี่ยวกับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ยังพบเห็นได้ทั่วไป เช่น ผู้ผลิตยาระบายเอกสารหรือบทความวิชาการเกี่ยวกับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ได้ แม้จะมีการลงโทษปรับผู้ผลิตเป็นเงินจำนวนไม่น้อย แต่ก็ยังน้อยกว่ามูลค่าการตลาดที่ผู้ผลิตได้จากการที่มีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (Kesselheim, 2011)

ถึงกระนั้นก็ดี บริษัทยาต่างๆ พยายามที่จะส่งเสริมการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เพราะเมื่อสำรวจการทำตลาดของบริษัทยาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในสหรัฐอเมริกา ช่วงเดือนมกราคม ปี 2539–ตุลาคม ปี 2553 พบว่าบริษัท 41 บริษัทส่งเสริมการขายยานอกข้อบ่งใช้ 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ ร้อยละ 85 เป็นการขยายขอบเขตการใช้ยาที่ผ่านการรับรองไปใช้ในโรคอื่นๆ ที่ยังไม่ได้รับการรับรอง (unapproved diseases) ร้อยละ 54 เป็นการใช้ยาในโรคอื่นๆ ที่ไม่ใช่เป้าหมายหลักของยา แต่การรักษาโรคนี้ก็ยังไม่ผ่านการรับรอง (unapproved disease subtypes) และร้อยละ 34 เป็นการใช้ยาในขนาดที่ไม่ได้รับการรับรอง ทั้งนี้ บริษัทยาได้อาศัย 4 กลยุทธ์หลักในการส่งเสริมการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ได้แก่ ความสัมพันธ์กับผู้สั่งจ่ายยา (prescriber-related, 100%) ความสัมพันธ์เชิงธุรกิจ (business-related, 90%) ความสัมพันธ์กับผู้จ่ายเงิน (payer-related, 56%) และความสัมพันธ์กับผู้บริโภค (consumer-related, 44%) ความสัมพันธ์กับผู้สั่งจ่ายยาอยู่ในรูปแบบให้เป็นผู้นำเสนอข้อมูลยาด้วยตนเอง (self-serving presentations of the literature, 76%) ให้ตัวอย่างยาแบบไม่คิดมูลค่า (free samples, 20%) การให้ค่าตอบแทนเพื่อจูงใจในการใช้ยา (direct financial incentives to physicians, 85%) การเป็นผู้สอนเกี่ยวกับยา (teaching, 54%) และการผ่านกิจกรรมงานวิจัย (research activities, 20%) (Kesselheim, Mello, & Studdert, 2011)

การสนับสนุนให้ใช้ยานอกข้อบ่งใช้เป็นกลยุทธ์ทางการตลาดของผู้ผลิตยา โดย ร้อยละ 85 ของกลุ่มที่มีการโฆษณาให้ใช้ยานอกข้อบ่งใช้ต้องการผลการขยายขอบเขตการใช้ยาในโรคที่ยังไม่ได้รับการรับรอง ร้อยละ 54 ต้องการให้นายาไปใช้รักษาโรคที่ยังไม่ผ่านการรับรองให้ใช้ได้ ร้อยละ 34 ต้องการให้มีการใช้ยาในขนาดที่ไม่ได้ผ่านการรับรอง ซึ่งบริษัทยาทุกบริษัทอาศัยการจูงใจให้ผู้สั่งจ่ายยาใช้ยานอกข้อบ่งใช้จากการมีความสัมพันธ์ที่ดีกับผู้สั่งจ่ายยา รองลงมาคือ ความสัมพันธ์เชิงธุรกิจ (ร้อยละ 90) ความสัมพันธ์กับผู้ที่รับผิดชอบค่าใช้จ่ายให้กับผู้ป่วย (ร้อยละ 56) และความสัมพันธ์กับผู้บริหาร (ร้อยละ 44) ตามลำดับ

รูปแบบความสัมพันธ์ระหว่างบริษัทกับผู้สั่งจ่ายยา เช่น การนำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ให้กับผู้สั่งจ่ายยาโดยตรง (ร้อยละ 76) การนำผลิตภัณฑ์ตัวอย่างให้ทดลองใช้ (ร้อยละ 20) การให้คำตอบแทนเพื่อจูงใจให้ผู้สั่งจ่ายผลิตภัณฑ์ (ร้อยละ 85) และการสนับสนุนกิจกรรมงานวิจัย (ร้อยละ 20) (Kesselheim et al., 2011)

ผลกระทบจากการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

1. การใช้ยานอกข้อบ่งใช้อาจมีผลเสีย ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ยามากกว่าประโยชน์ เนื่องจากสรรพคุณ วิธีการ หรือขนาดการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ยังมีหลักฐานสนับสนุนความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพไม่ชัดเจน (Klein & Tabarrok, 2004) การสำรวจในปี 2544 พบว่าร้อยละ 73 ของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ที่ไม่มีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่สนับสนุนการใช้หรือมีบ้างเพียงเล็กน้อย (Radley et al., 2006) แม้มีผลการศึกษสนับสนุนแต่ถ้าเป็นการศึกษาที่บริษัทให้การสนับสนุน ผลของการศึกษาที่ได้พบว่ามีค่านำเชื่อถือค่อนข้างน้อย เช่น รายงานการศึกษาทางคลินิกการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ของยา Gabapentin ที่บริษัทยาดำเนินการถูกประเมินว่าเป็นรายงานที่ไม่ค่อยมีคุณภาพ (Vedula, Bero, Scherer, & Dickersin, 2009)

ตัวอย่างการศึกษานตรายของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

- การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในเด็กมีโอกาสดังกล่าวการข้างเคียงของยาเป็น 2.84 เท่าของการใช้ยาตามข้อบ่งใช้ (Saiyed, Lalwani, & Rana, 2015)

- ยาด้านอาการซึมเศร้า กลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) ที่ขึ้นทะเบียนสำหรับผู้ใหญ่แต่มีการสั่งจ่ายให้เด็กและพบว่าเด็กที่ใช้ยากลุ่มนี้มีอุบัติการณ์ฆ่าตัวตายเพิ่มขึ้น (Pasquali, Sanders, & Li, 2002)

- Fen-Phen ซึ่งทั้ง fenfluramine hydrochloride และ phentermine hydrochloride ผ่านการรับรองในข้อบ่งใช้ลดความอ้วน แต่มีการนำมาใช้ร่วมกันเพื่อลดน้ำหนัก ผลลัพธ์คือ เกิดการตายเนื่องจากลิ้นหัวใจถูกทำลาย ส่งผลให้สำนักงานอาหาร

และยาของสหรัฐอเมริกาต้องห้ามจำหน่ายยาผสมของ 2 ตัวนี้ ตั้งแต่ปี 2540

- valdecoxib (Bextra), a cyclooxygenase-2 inhibitor type of non-steroidal anti-inflammatory drug ในปี 2544 FDA ของอเมริกาให้การรับรองใน 3 ข้อบ่งใช้ คือ การรักษาอาการปวดในผู้ป่วย osteoarthritis, rheumatoid arthritis และอาการปวดประจำเดือน แต่ปฏิเสธการรับรองในข้อบ่งใช้อาการปวดเฉียบพลัน (Worst Pills Best Pills Newsletter, 2004) เนื่องจากยา Valdecoxib นี้ไม่ได้ดีกว่ายาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เช่น ibuprofen และยา naproxen ที่สามารถหาซื้อทั่วไปได้และยังมีอันตรายมากกว่าด้วย (Kesselheim & Mello, 2007) เมื่อบริษัททำการตลาดได้ส่งเสริมข้อบ่งใช้สำหรับอาการปวดทุกรูปแบบ จึงเป็นการสนับสนุนให้ใช้ยานอกข้อบ่งใช้ที่ได้รับรอง : ซึ่งการโฆษณาให้ใช้ยา off-label ของบริษัทยาเป็นเรื่องต้องห้าม แต่ FDA ของอเมริกายินยอมให้บริษัทยาแจกจ่ายเอกสารบทความวิชาการหรือตำรา (ที่ผ่านการตรวจสอบของผู้เชี่ยวชาญ peer-reviewed) ที่อภิปรายการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ได้

- recombinant factors VIIa ที่ใช้เพื่อรักษาภาวะเลือดออก (Levi, Levy, Andersen, & Truloff, 2010) พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดแดง

- antipsychotic drugs มีการใช้ off-label ในผู้สูงอายุที่เป็น dementia และ affective disorders (Alexander et al., 2011)

- การติดตามผลการใช้ drug-eluting stents (DES) นอกข้อบ่งใช้เป็นเวลา 2 ปี พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตการเกิด myocardial infarction มากกว่าการใช้ตามข้อบ่งใช้ที่ผ่านการรับรอง (Brodie et al., 2008) และการติดตามผลการใช้ DES เป็นเวลา 5 ปี ในประเทศเกาหลี ก็พบว่าการใช้ DES ตามข้อบ่งใช้ให้ผลการรักษาดีกว่าแบบการใช้นอกข้อบ่งใช้ (Park et al., 2016)

การใช้ยา statin นอกข้อบ่งใช้ในหญิงตั้งครรภ์ต้องมีความระมัดระวังสูงเพราะมีโอกาสดังเกิด preeclampsia ซึ่งเป็นอันตรายได้ง่าย (Cleary, Roney, & Costantine, 2014)

2. การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ มีผลกระทบต่อมูลค่าการใช้ยาของผู้ป่วย ซึ่งเป็นภาระของกองทุนต่างๆ ที่มีงบประมาณจำกัด หรือเป็นภาระของผู้ป่วยเอง (Pear, 2011) เพราะในงานวิจัยการใช้ drug-eluting stents (DES) พบว่าโอกาสของการได้รับ DES ในสรรพคุณนอกข้อบ่งใช้จากสถานพยาบาลของรัฐที่มีงานศัลยกรรมมากกว่าสถานพยาบาลของภาคเอกชนถึง 1.49 เท่า (0.86–2.6) และโอกาสของการได้รับ DES ในสรรพคุณนอกข้อบ่งใช้จากสถานพยาบาลของรัฐที่ไม่มีงานศัลยกรรมมากกว่าสถานพยาบาลของรัฐที่มีงานศัลยกรรมถึง 1.76 (1.02–3.03) (Ribera et al., 2013) แต่บางครั้งการใช้ยานอกข้อบ่งใช้อาจช่วยลดค่าใช้จ่ายให้กับผู้ป่วยได้ เช่น กรณียา Bevacizumab การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ช่วยลดค่าใช้จ่ายด้านยาของผู้ป่วยได้ เมื่อรัฐบาลควบคุมการส่งจ่าย

ยานอกข้อบ่งใช้ทำให้ผู้ป่วยต้องมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นเพราะแพทย์ลดการใช้ยา Bevacizumab ลงแล้วไปใช้ยาอื่นที่มีราคาแพงกว่า (Janeczko, 2015)

3. การใช้ยานอกข้อบ่งใช้อาจจะทำให้เกิดการวิจัยการใช้ยาในมนุษย์โดยที่ผู้รับบริการไม่ได้ให้ความเห็นชอบได้ (Mello, Studdert, & Brennan, 2003) เป็นการหลบเลี่ยงการขึ้นทะเบียนยาให้ถูกต้องตามกฎหมาย และเป็นการหลบเลี่ยงการทดสอบทางคลินิกที่ถูกต้องแต่ได้ข้อมูลทางคลินิก (เป็นการทดสอบทางคลินิกที่ราคาถูกลงของบริษัทยา) (Ribera et al., 2013) นั่นคือการลดต้นทุนของบริษัทยาในการขอรับรองข้อบ่งใช้ใหม่ (Tabarrok, 2009)

4. ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเข้าถึงยาใหม่ได้เร็วขึ้น (Tabarrok, 2009)

5. ผู้สั่งจ่ายยาต้องรับผิดชอบมากขึ้นหากเกิดความเสียหายกับผู้ป่วยที่ใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เพราะในการศาลของสหรัฐอเมริกาถือว่าการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ถือว่าเป็นการรักษาที่ไม่เป็นไปตามมาตรฐาน (Buppert, 2012)

เหตุผลของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

แต่การใช้ยานอกข้อบ่งใช้อาจมีความจำเป็นในหลายกรณี (Kesselheim, 2011) ได้แก่

1. โรคที่ไม่มียาซึ่งหน่วยงานรัฐให้การรับรองเพื่อใช้รักษา แต่การใช้ยาในกรณีนี้ต้องอยู่บนพื้นฐานของหลักการด้านชีวเคมี ที่คล้ายคลึงกันทั้งทางด้านพยาธิสภาพของโรค (Klein & Tabarrok, 2004)

2. โรคที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันแต่ต้องใช้ยาในข้อบ่งใช้เพิ่มเติมจากที่ผ่านการรับรอง เช่น ยากลุ่มรักษามะเร็ง

3. การใช้ยาในขนาดที่แตกต่างจากที่ผ่านการรับรอง สำหรับกลุ่มที่มีพยาธิสภาพไม่เหมือนกลุ่มตัวอย่างที่ยาได้ทำการศึกษามา เช่น

3.1 กลุ่มเด็ก (Langerová, Vrtal, & Urbánek, 2014) จากการศึกษาข้อมูลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้และการใช้ยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนของผู้ป่วยเด็กในฐาน MEDLINE และ PubMed ช่วงปี 2537 ถึง 2555 พบว่า มีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ร้อยละ 12.2–76.0 เป็นการใช้ยาที่ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนร้อยละ 0.2–47.9 (Magalhães, 2015)

3.2 กลุ่มผู้หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (Rayburn & Turnbull, 1995; Carvalho & Wong, 2015)

3.3 กลุ่มที่เป็นโรคที่หายาก (rare diseases) (Donofrio & Busis, 2002)

ข้อมูลการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้จะมีน้อยไม่เพียงพอต่อการนำไปใช้สนับสนุนการขึ้นทะเบียน สาเหตุหลักคือปัญหาของจำนวนตัวอย่างที่ต้องใช้ในการศึกษามีรายงานว่า ร้อยละ 36.5 ของการศึกษากการใช้ยาในเด็กที่ต้องยุติลงเพราะไม่สามารถ

หาตัวอย่างเข้าร่วมได้ครบ นอกจากนี้ การศึกษาที่ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทเอกชน มีสัดส่วนของงานที่ไม่ได้เผยแพร่มากกว่างานที่ใช้งบประมาณของรัฐ (Pica & Bourgeois, 2016) รวมถึงปัญหาด้านจริยธรรมและมีความเสี่ยงสูงทำให้กลุ่มเหล่านี้ไม่สามารถเป็นตัวอย่างสำหรับศึกษาผลการใช้ยาทางคลินิกแบบทั่วไปได้ ทำให้ไม่มียาที่ผ่านการรับรองสำหรับรักษาอาการเจ็บป่วย แพทย์จึงสั่งจ่ายยาตามประสบการณ์ (Kon, Ilićević, & Mikov, 2015) หรือการเรียนรู้จากบทความตีพิมพ์ของงานวิจัย ประสบการณ์การรักษาผู้ป่วย การสัมมนา รวมทั้งข้อสมมติฐานใหม่ทางวิทยาศาสตร์ (new theories advanced) ซึ่งเสมือนหนึ่งเป็นแหล่งข้อมูลที่รับรองผลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (Klein & Tabarrok, 2004)

4. การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในกรณีที่ใช้การรักษาตามมาตรฐานทั่วไปแล้วไม่ได้ผล หรือกรณีไม่มียาที่ใช้รักษาอาการนั้นโดยตรง ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีความหวังในการรักษาและทำให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ๆ (Klein & Tabarrok, 2004; Tabarrok, 2009) เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะไม่ได้ผลเนื่องจากเกิดการดื้อยา (Davido et al., 2016)

ตัวอย่างของยาที่มีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ แต่ต่อมาข้อบ่งใช้นี้ได้ถูกรับรอง เช่น Beta-blockers ที่ใช้รักษาความดันโลหิต แต่มีการนำมาใช้ในกรณีของ congestive heart failure เพราะไปปิดกั้นการทำงานของ epinephrine (adrenaline) ทำให้หัวใจเต้นช้าลง ลดความต้องการออกซิเจนของหัวใจ ซึ่งต่อมาก็มี Beta-blockers บางตัวที่ผ่านการรับรองในข้อบ่งใช้นี้ได้แก่ Acebutolol (Sectral), Atenolol (Tenormin), Bisoprolol (Zebeta), Carvedilol (Coreg), Esmolol (Brevibloc), Inderal (propranolol), Normodyne, Trandate (labetalol), Metoprolol (Lopressor, Toprol-XL)

แนวทางการแก้ไขการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

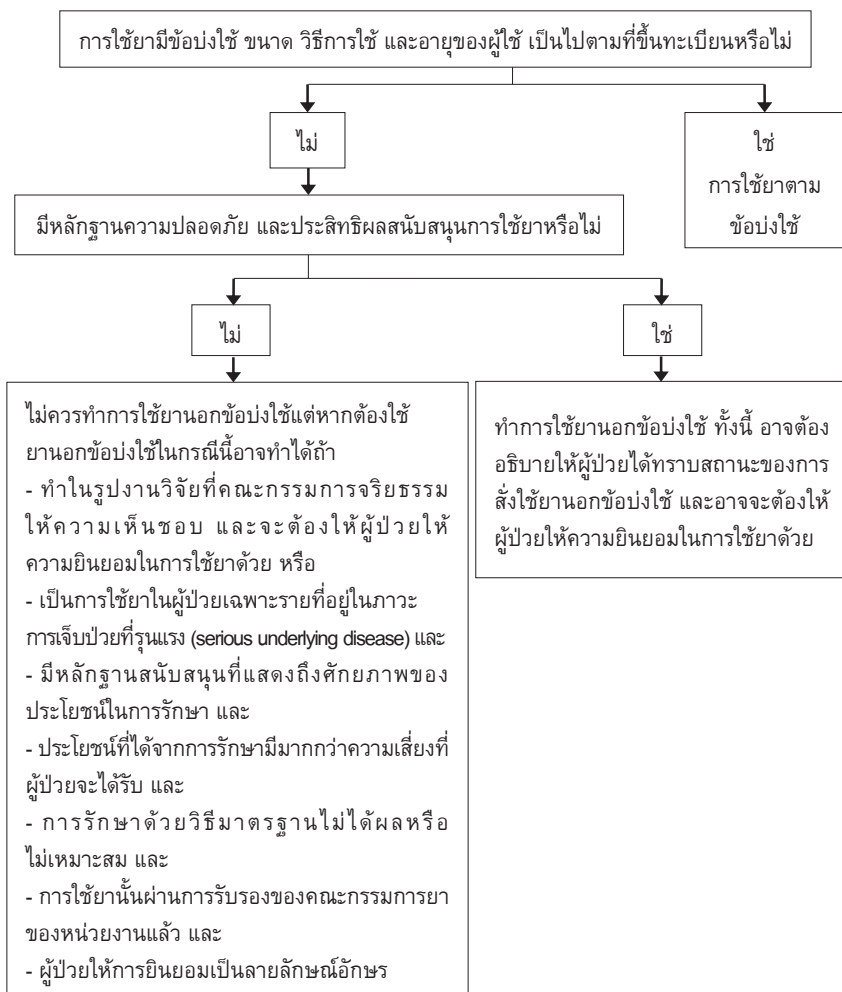
เนื่องจากมีสถานการณ์บางอย่างที่จำเป็นอย่างมากต้องมีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ จึงได้มีแนวทางในการพิจารณาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ที่เหมาะสม เพื่อป้องกันอันตรายที่อาจเกิดกับผู้ใช้ยา แต่ในสถานการณ์ทั่วไปการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ควรถูกจำกัด ดังนั้นในหลายประเทศได้มีแนวทางการแก้ไขการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ดังนี้

1. มาตรการการจ่ายเงินคืน การที่ภาครัฐไม่สามารถจะจัดระบบติดตามการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ทั้งจากผู้สั่งจ่ายยาและบริษัทยา ย่อมแสดงถึงความล้มเหลวของนโยบายในการปกป้องความปลอดภัยจากการใช้ยาของผู้บริโภค (Rodwin, 2013; Klein & Tabarrok, 2004) ดังนั้น หน่วยงานที่รับผิดชอบต้องทบทวนบทบาทในการดูแลการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (Stafford, 2008) โดยเฉพาะยาที่มีราคาแพงและมีความเสี่ยงสูง โดยอาจใช้มาตรการการจ่ายเงินคืนมาใช้บังคับร่วมด้วย (Gillick, 2009) เช่น ระบบประกันสุขภาพในญี่ปุ่นไม่ครอบคลุมการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (Shimazawa & Ikeda, 2012)

2. การสนับสนุนให้ศึกษาการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ เช่น กลุ่มเด็ก ในกรณี que การขึ้นทะเบียนยาไม่มีข้อมูลของกลุ่มผู้ป่วยบางกลุ่มทำให้เกิดการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ ปัจจุบันสหรัฐอเมริกาได้ออกกฎหมายให้มีการศึกษาการใช้ยา ในเด็กเพื่อจะได้มีข้อบ่งใช้ที่ชัดเจนสำหรับเด็ก (U.S. Department of Health and Human Services, 2016; Christensen, 2012)

3. พัฒนาระบบควบคุมการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ หน่วยงานรัฐต้องจัดทำระบบ ควบคุมการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ด้วยการรายงานการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ให้หน่วยงาน ที่พิจารณาได้ทราบภายใต้รหัสของโรค เพื่อนำข้อมูลมาใช้ประเมินผลได้-ความเสี่ยง ของการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ให้เป็นข้อมูลสำหรับออกนโยบายควบคุมการตลาดของบริษัทยา ในการจำกัดเอกสารเกี่ยวกับการส่งเสริมการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ และเป็นข้อมูลสำหรับการ ทบทวนตำรับยา โดยเฉพาะในประเด็นที่บริษัทที่ผลิตยาไม่ได้ทำการศึกษาทางคลินิก (Brailon & Lexchin, 2016)

4. การทำแนวทางการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เพื่อลดความเสี่ยงของผู้ป่วยจากการ ใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (Gazarian et al., 2006) (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 แนวทางการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ที่เหมาะสม (Gazarian et al., 2006)

5. มาตรการทางกฎหมาย เช่น แนวทางของประเทศฝรั่งเศส

แนวทางแก้ปัญหาของประเทศฝรั่งเศส (Emmerich, 2012)

ประเทศฝรั่งเศสได้ออกกฎหมาย “Temporary Recommendations for Use” (TRUs) เพื่อควบคุมการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ โดยมีวัตถุประสงค์ที่จะให้มีช่วงสังเกตการณ์สำหรับการประเมิน ประโยชน์ และความเสี่ยงจากการใช้ยาในท้องตลาด เพื่อให้แน่ใจว่าการใช้ยานั้นปลอดภัย โดยให้เวลาบริษัท 3 ปี ในการขยายสรรพคุณเกินไปจากที่ผ่านการรับรอง ทั้งนี้ บริษัทจะต้องรับผิดชอบในการติดตามการสั่งจ่ายยานอกข้อบ่งใช้

แต่ไม่อนุญาตให้ส่งจ่ายสรรพคุณยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียน (unlicensed indications) ถ้าพบการส่งจ่ายยาไม่เป็นไปตามข้อตกลง บริษัทยาต้องแจ้ง National Agency of Medicine and Health Product Safety (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé [ANSM]) และมีมาตรการที่เหมาะสมในการแจ้งผู้ประกอบการวิชาชีพ รวมถึงการป้องกันการใช้อย่างนอกข้อบ่งใช้ ในข้อตกลงนั้นประกอบด้วย การเก็บข้อมูล การติดตามผู้ป่วย ข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผล สถานะที่แท้จริงของการใช้ยา และตารางการส่งรายงาน (schedule for reporting data to the ANSM) ค่าใช้จ่ายในการดำเนินงานทั้งหมดอยู่ในความรับผิดชอบของบริษัท

ทั้งนี้ บริษัทยาจะดำเนินการเองหรือจะมอบหมายให้หน่วยงานอื่นดำเนินการแทนก็ได้ การติดตามนี้ไม่รวมถึงการใช้อย่างนอกข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้อยู่ใน TRU ถ้าหากพบความเสี่ยงเกิดกับสาธารณสุข หรือไม่มีการติดตามผู้ป่วยอย่างแท้จริง ANSM สามารถปรับ แพคเกจ หรือเพิกถอน TRU ต้องมีการพิจารณาอย่างรอบคอบโดยคณะกรรมการก่อนที่จะให้ใช้ TRU ได้แก่

1. คุณภาพของหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่ใช้สนับสนุน ซึ่งหลักฐานนั้นต้องเป็นหลักฐานสำคัญที่จะให้ประกาศใช้ข้อบ่งใช้ TRU หรืองานวิจัยที่ได้มาตรฐานสำหรับวัตถุประสงค์ในข้อบ่งใช้นั้น

2. ยานั้นต้องมีความปลอดภัยทั้งในแง่กลุ่มคนที่ใช้ยา อาการของโรคที่ต้องใช้ยา ระยะเวลาในการใช้ยา

3. ต้องคำนึงถึงการทำนายอาการของโรคที่จะเกิดจากการใช้ยา ทั้งนี้ผู้ป่วย และผู้ดูแลต้องยินยอมรับความไม่แน่นอนของอันตรายที่จะเกิดกับชีวิตที่เนื่องจากการใช้ยา เมื่อเทียบกับทางเลือกอื่นที่ไม่มีการรักษา ดังนั้น TRUs จึงมีการใช้มากใน oncology and hematology, followed by infectious diseases

4. จำนวนอุบัติการณ์ของการเกิดโรคต้องนำมาประกอบการพิจารณาในกรณีของโรคที่พบน้อย (rare diseases) หรือกลุ่มผู้ป่วยมีน้อยไม่เพียงพอสำหรับการศึกษาทางคลินิกเพื่อทำการตลาดของยาใหม่ได้ TRU ควรต้องเร่งทำการศึกษานอกจากนี้ การควบคุมการใช้อย่างนอกข้อบ่งใช้ควรต้องดำเนินการในทุกประเทศ ไม่เฉพาะในฝรั่งเศสเพื่อลดโอกาสของอันตรายจากการใช้ยาของผู้ป่วย

มาตรการใหม่นี้มีเป้าหมายเพื่อสนับสนุนและส่งเสริมการพัฒนาข้อบ่งใช้ใหม่ๆ ประเมินประโยชน์และความเสี่ยงตามสภาพความเป็นจริงของการส่งจ่ายยา และลดการเสียโอกาสในการได้รักษาอาการเจ็บป่วยของผู้ป่วยตามความจำเป็น แต่อย่างไรก็ดี มีนักวิชาการไม่เห็นด้วยกับแนวทางนี้เพราะผู้ป่วยมีความเสี่ยงจากการใช้ยา (Gota & Divatia, 2015; Brailon & Lexchin, 2016; Mills, 2013; Casali, 2007)

6. การให้ต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยก่อนการสั่งใช้ยานอกข้อบ่งใช้

7. การบังคับใช้สิทธิบัตร เนื่องจากการคุ้มครองสิทธิบัตรยา ทำให้บริษัทเจ้าของยา มีสิทธิเพียงคนเดียวในยา ทำให้บริษัทเลือกที่จะขึ้นทะเบียนข้อบ่งใช้เฉพาะข้อบ่งใช้ (ไม่นำข้อบ่งใช้ทั้งหมดมาขึ้นทะเบียน เพราะการขึ้นทะเบียนยามีค่าใช้จ่าย ดังนั้น บริษัทอาจจะไม่นำยาไปขึ้นทะเบียนก็ได้ หากว่าประเมินแล้วว่าตลาดของยามีไม่มาก แม้ว่ายานั้นจะมีประสิทธิผลและความปลอดภัย) แม้บริษัทอื่นสามารถแสดงหลักฐานทางคลินิกของข้อบ่งใช้ใหม่ๆ ก็ไม่สามารถที่จะผลิตยาขายได้ เพราะยานั้นติดสิทธิบัตร หากมีการยินยอมให้บริษัทยาอื่นที่สนใจจะขึ้นทะเบียน ในข้อบ่งใช้ที่เจ้าของสิทธิบัตรไม่สนใจแล้ว จ่ายค่าสิทธิบัตร (คล้ายๆ CL) ก็จะช่วยแก้ปัญหานี้ได้

8. การเพิ่มโทษการโฆษณาการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ บริษัทที่ส่งเสริมการขายให้ใช้ยานอกข้อบ่งใช้ไม่ว่าทางตรง หรือแอบแฝง หรือผ่านผู้นำทางความคิด (key opinion leaders) จะถูกปรับและผู้บริหารต้องรับผิดชอบด้วย จะช่วยลดการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

9. ต้องไม่สนับสนุนการโฆษณาที่ให้ข้อมูลไม่ครบถ้วน เช่น การระบุเกณฑ์การทดสอบทางคลินิกไม่ครบถ้วนเพื่อเบี่ยงเบนให้เกิดการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (narrow selection criteria of the randomized clinical trials) เช่น ข้อบ่งใช้ clopidogrel ในฝรั่งเศสระบุว่า “ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ที่ทราบมาจากการกล้ำเนื้อหัวใจขาดเลือด myocardial infarction ไม่กี่วันจนถึงไม่น้อยกว่า 35 วัน แสดงว่าถ้าใช้ยาวันที่ 38 เป็นการใช้ยาที่สายเกินไป” (ข้อความนี้ก่อให้เกิดการใช้ยานอกข้อบ่งใช้)

10. ผู้ประกอบวิชาชีพควรต้องคำนึงถึงหลักฐานเชิงประจักษ์เวลาที่สั่งใช้ยา หรือตรวจสอบการใช้ยาของผู้ป่วยและควรมีระบบการเก็บข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย ที่ผู้ประกอบวิชาชีพทุกคนสามารถเข้าไปประเมินการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ได้

การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ของประเทศไทย

สำหรับประเทศไทย สถานการณ์การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ไม่แตกต่างจากประเทศอื่นๆ กล่าวคือ มีการควบคุมการอนุญาต การผลิต และการขายยา เพราะพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม ใช้หลักการควบคุมกระบวนการทุกขั้นตอนที่เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ยา ได้แก่ การผลิตยา การนำเข้ายาในราชอาณาจักร และการโฆษณายา (Drug Act B.E. 2510, 1967) โดยผู้ที่ต้องการ ผลิต ขาย หรือนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรต้องได้รับอนุญาตก่อน ทั้งนี้ มีการยกเว้นในบางกรณี

ดังนั้น หากนำนิยามการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ หมายถึง การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้ว จะพบว่าพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 อนุญาตให้มีการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เพราะการผลิตยาซึ่งผลิตโดยกระทรวง

ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือบำบัดโรค สภาเภสัชกรรม และองค์การเภสัชกรรม และการผลิตยาตามใบสั่งยาของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม หรือของผู้ประกอบโรคศิลปะ ที่สั่งสำหรับคนไข้เฉพาะราย หรือตามใบสั่งยาของผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ สำหรับสัตว์เฉพาะราย ได้รับการยกเว้นไม่ต้องขึ้นทะเบียน ทำให้หน่วยงานและบุคลากรดังกล่าว สามารถผลิตยาได้โดยไม่ต้องขอรับอนุญาตจากกระทรวงสาธารณสุข นั้นหมายความว่า การใช้ยาจากหน่วยงานเหล่านี้เป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้

ข้อสังเกตของการยกเว้นให้หน่วยงานต่างๆ สามารถผลิตยาได้โดยไม่ต้องขออนุญาตนี้ น่าที่จะอยู่บนพื้นฐานว่าการผลิตยาของหน่วยงานเหล่านี้มีปริมาณการผลิตต่อครั้งไม่มากหรือการผลิตยาตามใบสั่งยาของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม หรือของผู้ประกอบโรคศิลปะที่สั่งสำหรับคนไข้เฉพาะรายมีปริมาณไม่มาก และมีการใช้ยาในเวลาที่รวดเร็วทำให้ปัญหาที่พบเนื่องจากการเสื่อมคุณภาพของยาไม่มาก แต่ปัจจุบันความก้าวหน้าของเทคโนโลยีและปริมาณความต้องการยาจากหน่วยงานเหล่านี้มีเพิ่มขึ้นมาก การผลิตยาของหน่วยงานเหล่านี้ต้องคำนึงถึงคุณภาพและมาตรฐานของยาที่ผลิตจึงเป็นเรื่องที่ต้องให้ความสำคัญเพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภคยาให้ได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยาด้วย (Rapeepun Chalongsuk, 2012)

นอกจากนี้ พบว่าข้อยกเว้นนี้ก่อให้เกิดการตีความในทางปฏิบัติที่ไม่เหมาะสมหลายประการ เช่น โรงพยาบาลผลิตยาแล้วจำหน่ายให้คนทั่วไปที่ไม่ใช่คนไข้ที่มารับบริการในโรงพยาบาล คลินิกแพทย์ผลิตยาจำนวนมากสำรองไว้จ่ายให้คนไข้ของตน แพทย์รักษาโรคผิวหนังจ้างบริษัทยาผลิตยารักษาสิวปริมาณมากมาไว้แบ่งจำหน่ายให้คนทั่วไปที่คลินิก (Rapeepun Chalongsuk, 2012)

นอกจากนี้ การสั่งจ่ายยาของแพทย์ในประเทศไทยก็ไม่มีกฎหมายควบคุมเช่นเดียวกับประเทศอื่นๆ แม้จะมีแนวทางการรักษาที่จัดทำโดยราชแพทยวิทยาลัยต่างๆ แต่แนวทางเวชปฏิบัติเป็นแนวทาง (guideline) ในการดูแลรักษาผู้ป่วย เป็นข้อมูลที่เผยแพร่ให้แก่บุคลากรด้านสุขภาพใช้เพื่อช่วยในการตัดสินใจ แต่ไม่ใช่มาตรฐานตามกฎหมายที่ต้องทำตามทุกอย่าง (gold standards) (Apirak Palwatwichai & Surajit Suntorntham, 2012) ผู้ป่วยทุกรายไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาตาม แนวทางเวชปฏิบัติ แต่ต้องอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ที่ดูแลภายใต้ความสามารถและข้อจำกัดตามภาวะวิสัยและพฤติกรรมที่มีอยู่ นอกจากนี้ การสั่งจ่ายยาในสถานบริการของรัฐมีบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นกรอบการสั่งจ่ายยาของแพทย์ แต่ก็ใช้เฉพาะในสถานพยาบาลของรัฐเท่านั้น (National Drug Committee, 2004)

ประกอบกับมาตรการควบคุมการขายยายังมีจุดอ่อนทำให้พบการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ที่ก่อให้เกิดอันตรายกับผู้ไข้ได้ เช่น พบการใช้ botulinum toxin นอกข้อบ่งใช้มาก

โดยเฉพาะการเสริมความงาม (Matichon, 2009) สำหรับการจ่ายยาในสถานพยาบาล จากรายงานการศึกษาปี 2549 พบว่ามีการจ่ายยานอกข้อบ่งใช้ร้อยละ 15 ส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่มทางเดินหายใจและหัวใจและหลอดเลือดตามลำดับ (Nawapha Narong & Chanthonrat Sitthiworanan, 2007)

บัญชียาหลักแห่งชาติ

บัญชียาหลักแห่งชาติ ได้ถูกจัดทำขึ้นมาเพื่อเป็นกรอบสำหรับการสั่งใช้ยาของผู้ประกอบวิชาชีพต่างๆ โดยแนวคิดในการคัดเลือกยาที่มีความจำเป็นต่อสุขภาพอนามัยของประชาชน ได้เริ่มดำเนินการมาตั้งแต่ก่อนปี พ.ศ. 2515 โดยกระทรวงสาธารณสุข ได้มอบหมายให้กรมการแพทย์จัดทำเภสัชตำรับเพื่อให้โรงพยาบาลในสังกัดของกระทรวงสาธารณสุขได้ใช้เป็นแม่แบบในการคัดเลือกยาไว้ในโรงพยาบาล โดยเริ่มใช้ในปี พ.ศ. 2519 ซึ่งต่อมาในปี พ.ศ. 2522 ได้พัฒนาเป็นบัญชียากระทรวงสาธารณสุข โดยคำนึงถึงความประหยัดด้านงบประมาณและความสะดวกในการบริหารคลังเวชภัณฑ์

การพัฒนาบัญชียาได้ดำเนินการเรื่อยมาอย่างต่อเนื่อง เป็น “บัญชียาจำเป็นแห่งชาติ พ.ศ. 2524” และเป็น “บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2539” ซึ่งฉบับนี้ได้ยึดหลักการขององค์การอนามัยโลกที่กำหนดให้ “ยาหลัก” หมายถึง ยาที่มีความสำคัญ เป็นยาพื้นฐานที่ขาดเสียไม่ได้และมีความจำเป็นต่อสุขภาพของประชาชน ตลอดจนการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขของประเทศ รายการเภสัชตำรับของโรงพยาบาล ซึ่งเป็นรายการยาที่ผลิตขึ้นได้เองโดยแผนกเภสัชกรรมของโรงพยาบาลที่ผ่านการพิจารณาคัดเลือกโดยคณะกรรมการพัฒนาเภสัชตำรับของโรงพยาบาล ถือเป็นส่วนหนึ่งของบัญชียาหลักแห่งชาติด้วย

ปรัชญาและหลักการในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 (National Drug Committee, 2004)

1. การพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อจัดทำบัญชีของยาที่ต้องใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพของประชาชนชาวไทย โดยครอบคลุมโรคสาเหตุของโรค และการรักษาสุขภาพของคนไทยในระดับจำเป็นขาดไม่ได้ แต่ประหยัดและคุ้มค่า

2. บัญชียาหลักแห่งชาติที่จัดทำขึ้นนี้ มุ่งให้เป็นบัญชียาสำหรับคนไทยและเป็นมาตรการหนึ่งในระบบยาแห่งชาติที่จะทำให้เกิดภราดรภาพ มีความประหยัด เหมาะสมกับภาวะเศรษฐกิจของประเทศ ลดความฟุ่มเฟือยและความสูญเปล่าที่เกิดจากการใช้ยาโดยมีอรรถประโยชน์ที่สำคัญ คือ

2.1 เป็นหลักการที่จะช่วยและส่งเสริมผู้ประกอบการวิชาชีพด้านสุขภาพทุกสาขา ให้ใช้ยาอย่างเหมาะสม

2.2 เป็นเครื่องมือในการบริหารจัดการด้านยาของสถานพยาบาล

2.3 หน่วยงานประกันสุขภาพต่างๆ อาจจะนำบัญชียาหลักแห่งชาติไปใช้เป็นแนวทางในการจัดทำชุดสิทธิประโยชน์ด้านยา (Pharmaceutical Benefit Scheme, PBS) ได้ตามความเหมาะสม

3. การปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติครั้งนี้อาศัยข้อมูลหลักฐานทางวิชาการ ปัญหาสุขภาพของคนไทย ความปลอดภัย (safety) ประสิทธิภาพ (efficacy/effectiveness) ประสิทธิภาพ (efficiency) ภราดรภาพ (brotherhood) และความเสมอภาค (equity) ระหว่างประชาชนกลุ่มต่างๆ โดยให้เหมาะสมกับบริบทของระบบสุขภาพ และระบบบริการสุขภาพในประเทศไทย การพิจารณาบรรจุยาใดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือนำออกจากบัญชี ดำเนินการโดยมีหลักฐาน มีเหตุผล และเป็นปัจจุบัน สามารถอธิบายชี้แจงหรือเผยแพร่ต่อผู้เกี่ยวข้องและสาธารณชนได้ตามความเหมาะสมโดยอาศัยข้อมูลต่อไปนี้ประกอบกัน

3.1 หลักฐานข้อเท็จจริงทางวิทยาศาสตร์ที่ได้มีการศึกษาวิจัยอย่างถูกต้อง เชื่อถือได้ อ้างอิงได้ และเป็นปัจจุบัน

3.2 ข้อมูลความจำเป็นด้านสุขภาพของประชาชนชาวไทยที่ต้องใช้นั้นๆ โดยพิจารณาทั้งระดับความรุนแรงของโรค ความชุก และอุบัติการณ์ของโรค

3.3 ข้อมูลเชิงเศรษฐศาสตร์ด้านค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น รวมทั้งราคายา ความสามารถในการจ่ายของประชาชน และฐานะด้านเศรษฐกิจของประเทศ

3.4 ข้อมูลเกี่ยวกับยา เช่น รูปแบบ (dosage form) การเก็บรักษา ความคงตัวของยา วันหมดอายุ ประสิทธิภาพในการบริหารยา และความสามารถในการใช้ยาของผู้ป่วย (compliance) เป็นต้น

4. บัญชียาหลักแห่งชาตินี้ จะมีการปรับปรุงแก้ไขเพิ่มเติมหรือนำออกเป็นระยะๆ อย่างต่อเนื่อง ตามสภาพของปัญหาสุขภาพ วิทยาการ และข้อมูลเกี่ยวกับยาที่เปลี่ยนแปลงไป

5. การพัฒนาระบบยาของประเทศให้มีความเหมาะสมมีประสิทธิภาพ และความเสมอภาคนั้นจะต้องอาศัยมาตรการต่างๆ หลายอย่าง โดยบัญชียาหลักแห่งชาติจะเป็นเครื่องมือที่สำคัญอันหนึ่ง บัญชียาหลักแห่งชาติจะได้ประโยชน์อย่างเต็มที่ก็ต่อเมื่อมีการพัฒนามาตรการด้านอื่นๆ ควบคู่กันไปด้วย ได้แก่

5.1 มาตรการในการจัดหายาให้มีในประเทศ ในระบบบริการ หรือในสถานพยาบาล รวมทั้งการกำหนดราคากลางของยาแต่ละชนิด

5.2 มาตรการเชิงนโยบายระดับชาติเกี่ยวกับบริการสุขภาพ การใช้เทคโนโลยีและการใช้ยา รวมทั้งมาตรการในการติดตามตรวจสอบกำกับดูแลตามนโยบายทุกด้าน

5.3 มาตรการในการบริหารยาของสถานพยาบาลให้มีความเหมาะสม รวมทั้งบัญชียาของโรงพยาบาลและกลไกการกำกับดูแล

5.4 มาตรการส่งเสริมการใช้ยาอย่างเหมาะสมของผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพ และประชาชน

5.5 มาตรการด้านการศึกษาของบุคลากรวิชาชีพสาขาต่างๆ ทางสุขภาพ เพื่อให้มีความรู้ความสามารถ ทักษะ จริยธรรม และเจตคติที่ดีในการใช้ยาอย่างเหมาะสม

5.6 มาตรการในการส่งเสริมคุณภาพของเวชปฏิบัติ เช่น การมีเกณฑ์ปฏิบัติ เกณฑ์มาตรฐานการประกอบวิชาชีพและการประกันคุณภาพ เป็นต้น

5.7 มาตรการในการควบคุมกำกับดูแลคุณภาพยาในตลาดยา และในสถานพยาบาล

5.8 มาตรการในการกำหนดชุดสิทธิประโยชน์ด้านยาในระบบประกันสุขภาพ เพื่อให้มีความเสมอภาคกันระหว่างระบบประกันสุขภาพต่างๆ

5.9 การให้ข้อมูลเกี่ยวกับบัญชียาหลักแห่งชาติ ยา และการใช้ยาแก่ประชาชน

แนวทางและหลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 (National Drug Committee, 2004)

คณะอนุกรรมการพัฒนายาหลักแห่งชาติได้กำหนดแนวทางและหลักเกณฑ์ในการพิจารณาคัดเลือกยาหลักแห่งชาติเพื่อใช้เป็นแนวทางในการคัดเลือกยาของคณะอนุกรรมการฯ และคณะทำงานคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนี้

1. ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติต้องมีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนสำหรับป้องกันและแก้ไขปัญหา สุขภาพของประชาชนชาวไทยในระดับจำเป็น แต่ประหยัด คุ่มค่า และเหมาะสมกับภาวะเศรษฐกิจของประเทศ

2. ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติต้องมีข้อมูลทางวิชาการที่ถูกต้อง เชื่อถือได้ และเป็นปัจจุบัน ที่แสดงว่ายาดังกล่าวมีความปลอดภัย มีประสิทธิผล และมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ ควรมีข้อมูลที่แสดงว่าประชาชนกลุ่มต่างๆ มีความเสมอภาค ในการเข้าถึงยา (access to drug) และมีความเหมาะสมกับบริบทของระบบสุขภาพในประเทศไทย

3. ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติต้องเป็นยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย เว้นแต่เป็นยาที่ได้รับการยกเว้นตามข้อกำหนดในพระราชบัญญัติยา หรือเป็นเวชภัณฑ์ซึ่งควบคุมกำกับโดยกฎหมายอื่นที่เกี่ยวข้อง

4. การพิจารณาคัดเลือกยาควรคำนึงถึงยาที่มีการผลิต และ/หรือ จำหน่ายในประเทศเป็นหลัก

5. ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติควรเป็นยาเดี่ยว หากจำเป็นต้องเป็นยาผสมจะต้องมีข้อมูลที่เชื่อถือได้ที่แสดงว่ายาผสมมีข้อดีกว่าหรือเท่าเทียมกับยาเดี่ยวในด้านความปลอดภัย ประโยชน์ และค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ ยาผสมจะต้องมีข้อดีกว่ายาเดี่ยวในประเด็นของ compliance และ/หรือ การชะลอหรือป้องกันการดื้อยาของเชื้อก่อโรค

6. ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติให้ใช้ชื่อสามัญของยา พร้อมทั้งระบุรูปแบบ

7. ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติที่ไม่มีการระบุความแรง หมายถึง ยาทุกขนาดความแรง (strength) โดยพิจารณาคัดเลือกยาพร้อมทั้งรูปแบบของยาโดยอาศัยข้อมูลที่เป็นรูปธรรม เกี่ยวกับประสิทธิผล ความคงตัวของยา ความสามารถในการใช้ยาของผู้ป่วย กรณีที่ข้อมูลหลักฐานสนับสนุนไม่ชัดเจน และคณะทำงานตัดสินใจเลือก ให้ระบุเหตุผลว่าเป็นความเห็นของคณะทำงาน

8. หากเป็นยาที่มีหลายข้อบ่งใช้ แต่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้ หรือมีแนวโน้มว่าจะจะมีการสั่งใช้ไม่ถูกต้อง ให้ระบุข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการสั่งใช้เพื่อให้การใช้ยาดังกล่าวเป็นไปอย่างเหมาะสม การใช้บัญชียาหลักแห่งชาติไปอ้างอิงในการเบิกจ่ายควรนำข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการสั่งใช้ไปประกอบในการพิจารณาอนุมัติการเบิกจ่ายจึงจะก่อประโยชน์สูงสุด

9. ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติจะจัดแบ่งเป็นบัญชีย่อย ก. ข. ค. ง. และ จ. ดังนี้
“บัญชี ก.” 2559 (National Drug Committee, 2016) หมายความว่า รายการยาสำหรับสถานพยาบาลทุกระดับเป็นรายการยามาตรฐานที่ใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพที่พบบ่อย มีหลักฐานชัดเจนที่สนับสนุนการใช้ มีประสิทธิภาพการใช้ในประเทศไทยอย่างพอเพียง และเป็นยาที่ควรได้รับการเลือกใช้เป็นอันดับแรกตามข้อบ่งใช้ของยานั้น

แต่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้เปิดโอกาสให้ผู้ประกอบวิชาชีพใช้ดุลพินิจใช้ยาใน “บัญชี ข.” “บัญชี ค.” “บัญชี ง.” และ “บัญชี จ.” ได้ด้วยเหตุผลต่างๆ เช่น ข้อบ่งใช้หรือโรคบางชนิดที่ใช้นาในบัญชี ก. ไม่ได้หรือไม่ได้ผล หรือ จัดหายาในบัญชี ก. ไม่ได้ หรือเป็นยาที่มีแนวโน้มในการใช้ไม่ตรงตามข้อบ่งชี้ นอกจากนี้ข้อบ่งใช้ของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติบางรายการระบุสรรพคุณเป็นการใช้ยาที่ไม่ได้รับการขึ้นทะเบียน เช่น

ยา Bevacizumab ใช้สำหรับ age-related macular degeneration (AMD) และ ใช้สำหรับ diabetic macular edema (DME) ในขณะที่สรรพคุณที่ขึ้นทะเบียนคือรักษามะเร็งต่างๆ ทั้งนี้ จากการสัมภาษณ์เภสัชกรโรงพยาบาลที่มีการใช้ยา

Bevacizumab พบว่าเหตุผลของการใช้ยานี้นอกข้อบ่งใช้ คือ การใช้ยานี้มี cost-effective กว่ายาที่มีข้อบ่งใช้โดยตรง (ซึ่งเป็นยานอกบัญชียาหลัก) ทำให้ผู้ป่วยมียารักษาโรคแทนที่จะต้องสูญเสียดวงตา ในขณะที่ผู้แทนบริษัทยา Bevacizumab ได้ยืนยันว่ามีภาระระบุในฉลากยาชัดเจนว่า “ห้ามใช้ฉีดเข้าดวงตา” และบริษัทมีการเก็บข้อมูลรายชื่อผู้ที่ใช้ยาทุกายที่มีการใช้ยาของบริษัทอย่างเป็นทางการ (ยานี้อยู่ในโครงการติดตามความปลอดภัย; SMP)

ยา Nortriptyline hydrochloride ใช้ในการเลิกบุหรี่ (Drugs used in smoking cessation) ในขณะที่สรรพคุณที่ขึ้นทะเบียนที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารับรอง คือ ยาสงบประสาทและต้านอาการซึมเศร้า

จากข้อมูลของบัญชียาหลักแห่งชาติแสดงให้เห็นว่าหน่วยงานของรัฐอย่างน้อย 2 หน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับเกณฑ์ในการใช้ยาของผู้บริโภค ซึ่งมีบางเกณฑ์ที่ไม่ได้เหมือนกัน ดังนั้น จึงมีประเด็นที่น่าสนใจว่าหากเกิดกรณีที่ผู้บริโภคได้รับความเสียหายที่เกิดจากการใช้ยาดังกล่าวจะต้องใช้เกณฑ์ใดในการพิจารณาความเหมาะสมของการใช้ยา

มาตรการควบคุมค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของภาครัฐ

สำหรับมาตรการควบคุมค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของภาครัฐเป็นอีกมาตรการที่ถูกใช้ในการควบคุมการสั่งใช้ยาของผู้ประกอบวิชาชีพ ซึ่งเกี่ยวข้องกับ 2 กองทุน คือ

กองทุนสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ

เพื่อลดค่าใช้จ่ายสวัสดิการการรักษาพยาบาลของข้าราชการและลูกจ้าง คณะรัฐมนตรีจึงได้มีมติในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2541 (National Drug Committee, 2004) กำหนดให้ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิสวัสดิการรักษายาบาลสำหรับบุคลากรภาครัฐนั้น จะได้รับการสนับสนุนเฉพาะค่ายาที่เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ไม่ใช่ยาเพื่อการเสริมสวยหรือไม่ใช้ยาสำหรับการป้องกันโรค (ยกเว้นป้องกันพิษสุนัขบ้า ป้องกันบาดทะยัก ป้องกันพิษงู) แต่ถ้าเป็นยานอกบัญชียาหลักจะเบิกได้ต้องมีความจำเป็นต้องใช้เหตุผลทางการแพทย์ ซึ่งเป็นแนวทางที่กระทรวงการคลังใช้ในการควบคุมกำกับดูแลกองทุนสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ (Ministry of Finance Official Circular, 2012) หรือมีการประกาศยกเว้นแต่ละรายการเช่น ยารักษาเมเร็ง (Ministry of Finance Official Circular, 2006) ซึ่งเป็นช่องทางสำหรับการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (Huang, 2016)

มาตรการส่วนใหญ่ของกรมบัญชีกลางเน้นไปที่การควบคุมค่าใช้จ่าย โดยเฉพาะเรื่องการใช้ยา แต่การควบคุมดังกล่าวยังไม่ได้ผลเท่าที่ควร (Thailand Development Research Institute, 2014) ในทางปฏิบัติการเบิกจ่ายค่ายาก็เป็นการตรวจสอบเพียงว่า

เป็นรายการยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติไม่มีการตรวจสอบข้อบ่งใช้ที่แพทย์สั่งจ่าย แต่ประการใด เพราะในเอกสารการเบิกจ่ายใช้เพื่อใบเสร็จรับเงินที่ระบุว่าเป็นการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติเท่านั้น

กองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ใช้หลักเกณฑ์ในการสนับสนุนค่ายาเหมือนกองทุนสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ แต่สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติมีการกำหนดเงื่อนไขในการรักษาโรคบางอย่าง โดยเฉพาะโรคที่มีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูง เช่น โรคมะเร็ง (National Health Security Office, 2013) ซึ่งมีรายละเอียดที่มากกว่า/แตกต่างจากเงื่อนไขการใช้ยาของบัญชียาหลักแห่งชาติ

สรุป

การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในประเทศไทยพบได้ทั้งจากการสั่งจ่ายยาในสถานพยาบาลของรัฐและเอกชน เนื่องจากกฎหมายไทยไม่ได้มีบทบัญญัติควบคุมการใช้ยา แม้ว่าในการควบคุมการใช้ยาของกองทุนสวัสดิการข้าราชการจะกำหนดให้ต้องใช้ยาตามข้อบ่งใช้ แต่ในทางปฏิบัติยังไม่มีเกณฑ์การควบคุมที่ชัดเจน ดังนั้น ประเด็นการสั่งใช้ยานอกข้อบ่งใช้จึงต้องพัฒนาระบบที่เกี่ยวข้องทั้งหมดต่อไป เพื่อให้การใช้ยาของผู้บริโภคมีความปลอดภัยและมีความคุ้มค่ามากขึ้น



References

- Alexander, G. C., Gallagher, S. A., Mascola, A., Moloney, R. M., & Stafford, R. S. (2011). Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, 20(2), 177-184. doi:10.1002/pds.2082
- American Society of Clinical Oncology. (2006). Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. **Journal of Clinical Oncology**, 24(19), 3206-3208. doi:10.1200/JCO.2006.06.8940
- Bajcetic, M., Jelisavcic, M., Mitrovic, J., Divac, N., Simeunovic, S., Samardzic, R., & Gorodischer, R. (2005). Off-label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 61(10), 775-779.
- Berdkan, S., Rabbaa, L., Hajj, A., Eid, B., Jabbour, H., Osta, N. E., . . . Khabbaz, L. R. (2016). Comparative assessment of off-label and unlicensed drug prescriptions in children: FDA versus ANSM guidelines. **Clinical Therapeutics**, 38(8), 1833–1844. doi:10.1016/j.clinthera.2016.06.009
- Blanco-Reina, E., Medina-Claros, A. F., Vega-Jiménez, M. A., Ocaña-Riola, R., Márquez-Romero, E.I., & Ruiz-Extremuera, Á. (2016). Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. **Medicina Intensiva**, 40(1), 1-8.
- Brailon, A. & Lexchin, J. (2016). Off-label drug use and temporary recommendations for use: Rearranging the deckchairs on the Titanic?. **Health Policy**, 120(8), 890-891. doi:10.1016/j.healthpol.2016.06.012
- Breckenridge, A., Mello, M., & Psaty, B. M. (2012). New horizons in pharmaceutical regulation. **Nature Reviews Drug Discovery**, 11, 501-502. doi:10.1038/nrd3787
- Brodie, B. R., Stuckey, T., Downey, W., Humphrey, A., Bradshaw, B., Metzger, C., . . . Simonton, C. A.; STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) Group. (2008). Outcomes and complications with off-label use of drug-eluting stents: results from the STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) group. **JACC: Cardiovascular**

- Interventions**, 1(4), 405-414. doi:10.1016/j.jcin.2008.06.005
- Buppert, C. (2012). The perils of off-label prescribing. **The Journal for Nurse Practitioners**, 8(7), 567-568.
- Carvalho, B. & Wong, C. A. (2015). Drug labeling in the practice of obstetric anesthesia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 212(1), 24-27. doi:10.1016/j.ajog.2014.04.040
- Casali, P. G. (2007). The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). **Annals of Oncology**, 18(12), 1923–1925. doi:10.1093/annonc/mdm517
- Chalongsuk, R. (2012). **Law for Pharmacy practice I (กฎหมายในการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม เล่ม 1)** (2nd ed.). Nakornpathom: Faculty of Pharmacy, Silpakorn University.
- Choonara, I. (2004). Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. **Expert Opinion on Drug Safety**, 3(2), 81-83. doi:10.1517/eods.3.2.81.27342
- Christensen, M. L. (2012). Best pharmaceuticals for children act and pediatric research equity act: time for permanent status. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, 17(2), 140–141. doi:10.5863/1551-6776-17.2.140
- Cleary, K. L., Roney, K., & Costantine, M., (2014). Challenges of studying drugs in pregnancy for off-label indications: pravastatin for preeclampsia prevention. **Seminars in Perinatology**, 38(8), 523–527. doi: 10.1053/j.semperi.2014.08.019
- Davido, B., Bouchand, F., Calin, R., Makhoulfi, S., Lagrange, A., Senard, O., . . . Dinh, A. (2016). High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: a prospective study in a tertiary hospital. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 47(6), 490-494. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.04.010
- Donofrio, P. D. & Busis, N. A. (December 24, 2002). Regulatory and reimbursement issues in treating patients with immune-mediated neuropathies. **Neurology**, 59(12 Suppl 6), S41-45. doi:10.1212/WNL.59.12_suppl_6.S41

- Drug Act B.E. 2510 (พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510) [Special issue]. (1967). **Government Gazette**, 84(Part 101), 7.
- Emmerich, J., Dumarcet, N., & Lorence, A. (2012). France's new framework for regulating off-label drug use. **The New England Journal of Medicine**, 367(14), 1279-1281 doi:10.1056/NEJMp1208347
- Evans, H. & Rylance, G. (2000). Paediatric prescribing in the non-specialist setting. **Prescribers' Journal**, 40, 138–144
- García-López, I., Fuentes-Ríos, J. E., Manrique-Rodríguez, S., & Fernández-Llamazares, C. M. (2016). **Off-label and unlicensed drug use: results from a pilot study in a pediatric intensive care unit**. [Online]. Retrieved July 26, 2016 from <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.026>
- Gazarian, M., Kelly, M., McPhee, J. R., Graudins, L. V., Ward, R. L. & Campbell, T. J. (2006). Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. **The Medical Journal of Australia**, 185(10), 544–548.
- Gillick, M. R. (2009). Controlling off-label medication use. **Annals of Internal Medicine**, 150(5), 344-347.
- Gonçalves, M. G. & Heineck, I. (2016). Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. **Revista Paulista De Pediatria**, 34(1), 11-17. doi:10.1016/j.rpped.2015.06.008.
- Gota, V. & Divatia, J. V. (2015). Off-label use of drugs: An evil or a necessity?. **Indian Journal of Anaesthesia**, 59(12), 767-768. doi:10.4103/0019-5049.171555
- Healy, J. & Braithwaite, J. (2006). Designing safer health care through responsive regulation. **The Medical Journal of Australia**, 184(10 Suppl), S56-59.
- Hill, P. (2005). Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. **Archives of Disease in Childhood**, 90 Suppl 1, i17-i18. doi:10.1136/adc.2004.058867
- Huang, Y. (2016). **Off-Label use of drugs and access to medicines for all: a Thailand example**. [Online]. Retrieved November 11, 2016 from <https://www.cfr.org/blog/label-use-drugs-and-access-medicines-all-thailand-example>

- Janeczko, L. L. (2015). **New Regulatory Requirements Tied to Drop in Intravitreal Bevacizumab Use.** [Online]. Retrieved November 26, 2015 from <http://www.medscape.com/viewarticle/855083>
- Jobanputra, N., Save, S. U., & Bavdekar, S. B. (2015). Off-label and unlicensed drug use in children admitted to Pediatric Intensive Care Units (PICU). **International Journal Of Risk & Safety In Medicine**, 27(3), 113-121. doi:10.3233/JRS-150653
- Kesselheim, A. S. (2011). Off-label drug use and promotion: balancing public health goals and commercial speech. **American Journal of Law & Medicine**, 37(2-3), 225-257.
- Kesselheim, A. S. & Mello, M. M. (2007). Confidentiality Laws and Secrecy in Medical Research: Improving Access to Drug Safety. **Health Affairs**, 26(2), 483-491.
- Kesselheim, A. S., Mello, M. M., & Studdert, D. M. (2011). Strategies and practices in off-label marketing of pharmaceuticals: a retrospective analysis of whistleblower complaints. **PLoS Medicine**, 8(4), e1000431. doi:10.1371/journal.pmed.1000431
- Klein, D. B. & Tabarrok, A. T. (2004). Who certifies off-label?. **Regulation**, 27(2), 60-63.
- Kon, S., Iličković, I., & Mikov, M. (2015). Reasons for and frequency of off-label drug use. **Medicinski Pregled**, 68(1-2), 35-40.
- Kumar, P., Walker, J. K., Hurt, K. M., Bennett, K. M., Grosshans, N., & Fotis, M. A. (2008). Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. **The Journal of Pediatrics**, 152(3), 412-415. doi:10.1016/j.jpeds.2007.07.050
- Langerová, P., Vrtal, J., & Urbánek, K. (2014). Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. **Italian Journal of Pediatrics**, 40, 12. doi:10.1186/1824-7288-40-12
- Levêque, D. (2008). Off-label use of anticancer drugs. **The Lancet Oncology**, 9(11), 1102-1107. doi:10.1016/S1470-2045(08)70280-8
- Levi, M., Levy, J. H., Andersen, H. F., & Truloff, D. (2010). Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. **The New England**

- Journal of Medicine**, 363(19), 1791-1800. doi:10.1056/NEJMoa1006221
- Lindell-Osuagwu, L., Hakkarainen, M., Sepponen, K., Vainio, K., Naaranlahti, T., & Kokki, H. (2014). Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. **Journal Of Clinical Pharmacy & Therapeutics**, 39(2), 144-153. doi:10.1111/jcpt.12119
- Magalhães, J. Rodrigues, A. T., Roque, F., Figueiras, A., Falcão, A., & Herdeiro M. T. (2015). Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 71(1), 1–13. doi:10.1007/s00228-014-1768-9
- Matichon. (2009). **Beware off-label drug use (เตือนระวังการใช้ยาแบบ off-label ต้องศึกษาให้ดีกว่า)**. [Online]. Retrieved September 2, 2016 from http://www.matichon.co.th/news_detail.php?newsid=1241431409
- Mello, M. M., Studdert, D. M., & Brennan, T. A. (2003). The rise of litigation in human subjects research. **Annals of Internal Medicine**, 139(1), 40-45.
- Mills, R. P. (2013). Off-Label Drug Use:Is Regulation Internationally Contagious?. **EyeNet Magazine**, Retrieved November 8, 2016 from <http://www.aao.org/eyenet/article/opinion-23?january-2013>
- Ministry of Finance Official Circular. (August 31, 2006). **Reimbursement for cancer treatment of civil servant medical benefit scheme (การเบิกจ่ายเงินสวัสดิการเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลตามโครงการเบิกจ่ายตรงสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็ง)** (No. 0417/68). Retrieved from http://finance.oop.cmu.ac.th/sites/default/files/circulation_files/20060921-375.pdf
- Ministry of Finance Official Circular. (September 24, 2012). **Identifying the reasons for drug use which not in National List of Essential Medications (การระบุเหตุผลการใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติเพื่อใช้ประกอบการเบิกจ่าย)** (No. 0422.2/111). Retrieved from http://finance.oop.cmu.ac.th/sites/default/files/circulation_files/20121026-332.pdf
- Morales-Carpi, C., Estañ, L., Rubio, E., Lurbe, E., & Morales-Olivas, F. J. (2010). Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 66(3), 315–320 doi:10.1007/s00228-009-0747-z

- Na, Y., Choi, Y. J., Bae, S., C.H.O., MR, Kim, A. R., Kang, I. H., . . . Kang, K. S. (2014). Off-label use of anticancer drugs in South Korea. **Value in Health**, 17(7), A656. doi:10.1016/j.jval.2014.08.2394
- Narong, N. & Sitthiworanan, C. (2007). A survey of off-label and unlicensed prescribing drugs at a community hospital in Thailand. **Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences**, 34(1-4), 13-16
- National Drug Committee, Ministry of Public Health. (2004). **The national list of essential medicines 2004 (บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547)**. Retrieved September 5, 2016 from <http://wwwapp1.fda.moph.go.th/ed2547/?url=3>
- National Drug Committee, Ministry of Public Health. (2016). **The national list of essential medicines 2016 (บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2559) (2nd ed.)** [Special issue]. 133(255), 1.
- National Health Security Office. (2013). **A guide to reimburse for cancer treatment services by protocol (คู่มือแนวทางการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุขกรณีการรักษาโรคมะเร็งตามโปรโตคอล) (1st ed.)**. Bangkok: Sahamitr Printing & Publishing.
- Oberoi, S. S. (2015). Regulating off-label drug use in India: The arena for concern. **Perspectives In Clinical Research**, 6(3), 129-133. doi:10.4103/2229-3485.159935
- Palwatwchai, A. & Suntorntham, S. (2012). **Considerations for implementing practice guideline (รายการแนวทางเวชปฏิบัติ)**. [Online]. Retrieved September 5, 2016 from <http://www.rcpt.org/index.php/news/2012-09-24-09-26-20.html>
- Pandolfini, C. & Bonati, M. (2005). A literature review on off-label drug use in children. **European Journal of Pediatrics**, 164(9), 552–558. doi:10.1007/s00431-005-1698-8
- Park, K. H., Kim, U., Lee, C. H., Son, J. W., Park, J. S., Shin, D. G., . . . Cho, J. H. (2016). Five-year clinical outcomes of drug-eluting stents according to on-label and off-label use. **The Korean Journal of Internal Medicine**, 31(4), 678–684. doi:10.3904/kjim.2015.045
- Pasquali, S. K., Sanders, S. P., & Li, J. S. (2002). Oral antihypertensive trial design and analysis under the pediatric exclusivity provision. **American**

- Heart Journal**, 144(4), 608-614.
- Patil, A., Shetty, Y., Gajbhiye, S., & Salgaonkar, S. (2015). Drug utilisation and off-label use of medications in anaesthesia in surgical wards of a teaching hospital. **Indian Journal of Anaesthesia**, 59(11), 721-727. doi:10.4103/0019-5049.170032
- Pérez, R. P., Antorán, M., Solá, C., Riechmann, E., García, L. C., Ortega, M., & Peña, M. (2014). Results from the 2012-2013 paediatric national survey on off-label drug use in children in Spain (OL-PED study). **Anales de Pediatría (Barcelona)**, 81(1), 16-21. doi:10.1016/j.anpedi.2013.10.004
- Pear, R. (2011). Health Spending Rose in '09, but at Low Rate, **The New York Times**. Retrieved from <https://www.nytimes.com/2011/01/06/health/06health.html>
- Pica, N. & Bourgeois, F. (2016). Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. **Pediatrics**, 138(3), e20160223. doi:10.1542/peds.2016-0223.
- Radley, D. C., Finkelstein, S. N., & Stafford, R. S. (2006). Off-label prescribing among office-based physicians. **Archives of Internal Medicine**, 166(9), 1021-1026. doi:10.1001/archinte.166.9.1021
- Rayburn, W. F. & Turnbull, G. L. (1995). Off-label drug prescribing on a state university obstetric service. **The Journal of Reproductive Medicine**, 40(3), 186-188.
- Ribera, A., Ferreira-González, I., García del Blanco, B., Marsal, J. R., Cascant P., Martí, G., . . . ACDC study investigators. (2013). Drug-eluting stents for off-label indications in real clinical world: Evidence based or 'intuition' based clinical practice?. **International Journal of Cardiology**, 164(1), 116-122, doi:10.1016/j.ijcard.2011.06.096
- Riou, S., Plaisant, F., Boulch, D., Kassai, B., Claris, O., & Nguyen, K. (2015). Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU. **Acta Paediatrica**, 104(5), e228-231. doi:10.1111/apa.12924
- Rodwin, M. A. (2013). Rooting out institutional corruption to manage inappropriate off-label drug use. **The Journal of Law, Medicine & Ethics**, 41(3), 654-664. doi:10.1111/jlme.12075

- Saiyed, M., Lalwani, T., & Rana, D. (2015). Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. **International Journal Of Risk & Safety In Medicine**, 27(1), 45-53. doi:10.3233/JRS-150642
- Shimazawa, R. & Ikeda, M. (2012). Japanese regulatory system for approval of off-label drug use: evaluation of safety and effectiveness in literature-based applications. **Clinical Therapeutics**, 34(10), 2104-2116. doi:10.1016/j.clinthera.2012.09.004
- Stafford, R. S. (2008). Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. **The New England Journal of Medicine**, 358(14), 1427-1429. doi:10.1056/NEJMp0802107
- Tabarrok, A. (2009). From off-label prescribing towards a new FDA. **Medical Hypotheses**, 72(1), 11-13. doi:10.1016/j.mehy.2008.08.009
- Thailand Development Research Institute. (2014). **Guidelines for controlling Medical Expenses for Government Employees (แนวทางการจำกัดค่าใช้จ่ายเพื่อสวัสดิการรักษายาของข้าราชการ)** (1st ed.) (No. 99). Retrieved from <http://tdri.or.th/wp-content/uploads/2014/02/wb99.pdf>
- U.S. Department of Health and Human Services. (2016). **Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act**. [Online]. Retrieved November 2, 2016 from <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/pediatrictherapeuticsresearch/ucm509707.htm>
- Vedula, S. S., Bero, L., Scherer, R. W., & Dickersin, K. (2009). Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. **The New England Journal of Medicine**, 361(20), 1963-1971. doi:10.1056/NEJMsa0906126
- Worst Pills Best Pills Newsletter, Public Citizen's Health Research Group. (2004). **Lawsuit reveals serious safety problems with the nonsteroidal anti-inflammatory drug valdecoxib (BEXTRA)**. [Online]. Retrieved September, 2004 from http://www.worstpills.org/public/newsletter.cfm?n_id=299